



(19)

Eur päisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

B1

(11) EP 1 036 594 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
20.09.2000 Patentblatt 2000/38

(51) Int. B01L 3/02
Cl. 7:

(21) Anmeldenummer: 00104462.7

(22) Anmelddatum: 07.03.2000

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT
LI LU MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 08.03.1999 DE 19911456

(71) Anmelder: JENOPIK Aktiengesellschaft
07743 Jena (DE)

(72) Erfinder:
, Moore, Thomas
07751 Jena-Drackendorf (DE)
, Pobering, Sebastian
07745 Jena (DE)

(54) Mehrkanal-Tropfengenerator

(57) Mehrkanal-Tropfengenerator zur Abgabe mehrerer gleich großer Flüssigkeitsvolumina im Bereich von 0,5 - 1 µl mit einer Dosiereinrichtung 1, einer elastischen Verbindung 2, einem Verteiler 3 und mehreren Auslässen 4, über welche die Flüssigkeitsvolumina kontaktfrei abgegeben werden und die nach Abgabe vollständig entleert werden, wodurch reproduzierbar stets die gleichen Volumina abgegeben werden.

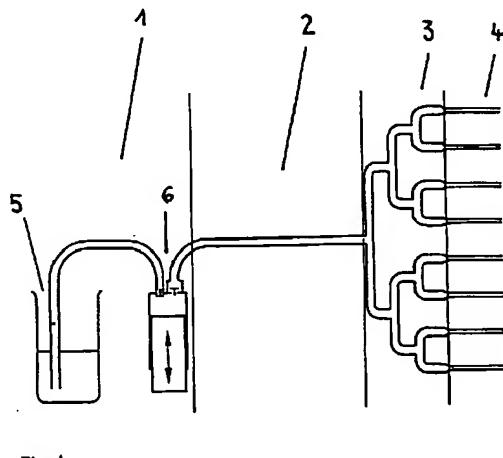


Fig. 1

A 2
E P 1 0 3 6 5 9 4

Beschreibung

Mehrkanal-Tropfengeneratoren oder auch Dispensiereinrichtungen, wie sie häufig im Stand der Technik genannt werden, dienen insbesondere dem Befüllen von Kavitäten von Mikrotitrationsplatten mit Flüssigkeit.

Sie bestehen in der Regel aus einer Pumpe und einem mit dieser über eine Leitung verbundenen Verteiler. Die aus dem Stand der Technik bekannten Lösungen verfolgen das Ziel, mit möglichst geringen Volumenunterschieden Kavitäten zu befüllen, das heißt, daß an allen Ausgängen des Verteilers zu jeder Zeit das gleiche Volumen abgegeben wird.

Um diese Aufgabe zu lösen, wurden insbesondere unterschiedliche konstruktive Lösungen für den Verteiler entwickelt. Häufig ist der Verteiler als Röhrenverteiler aufgebaut. Dieser verbietet jedoch aufgrund seines Funktionsprinzips eine exakt gleichmäßige Verteilung.

Ausgänge, deren Entfernung zum Eingang des Verteilers kürzer ist als weiter entfernte Ausgänge werden bevorzugt durchströmt. Im Patent US 5,334,352 ist eine Variante eines solchen Verteilers beschrieben. Dort wird mit Hilfe von Einbauten und gezielten Querschnittsverengungen versucht, dieses Verhalten zu verbessern. Anordnungen dieser Art sind jedoch auf die Eigenschaften der zu verteilenden Flüssigkeiten abgestimmt und sind für andersartige nur bedingt einsetzbar. Die Abgabe kleiner Tropfen $V < 10\mu\text{l}$ ist mit dieser Anordnung nur möglich, indem die abzugebende Flüssigkeit in Kontakt mit einer anderen Oberfläche kommt, andernfalls löst sich der Tropfen aufgrund der Oberflächenspannkraft nicht vom Ausgang ab.

Eine Dispensiereinrichtung mit einer weiteren Variante eines Verteilers ist aus EP 0 180 591 B1 bekannt. Dieser besteht grundsätzlich aus einem horizontalen Verteilerrohr, von dem aus mindestens zwei Füllrohre zuerst nach oben und dann nach einem Umlenkbereich in einen Abflußbereich nach unten führen. Im Umlenkbereich sind die Füllrohre untereinander über ein Ausgleichsrohr verbunden. Vorteilhafterweise sollte die Leitung zwischen der Pumpe und dem Verteilerrohr aus elastischem Material sein, um die relativ harten Pumpenstöße etwas ausgleichen und die Flüssigkeit in den Füllrohren nach Beendigung eines jeden Pumpvorganges um etwa 1 - 2 mm zurückzuziehen, wodurch ein Nachtropfen sicher verhindert werden soll. Um Volumina gleicher Menge von ca. 0,5 - 10 μl mehrfach simultan abgeben zu können, ist diese Dispensiereinrichtung nicht geeignet, da schon eine geringfügig unterschiedliche Flüssigkeitssäulenhöhe in den Abflußbereichen der Füllrohre nach dem Zurückziehen der Flüssigkeit zu unterschiedlichen Abgabevolumina an den einzelnen Auslässen beim nächsten Dosievorgang führen kann.

Andere Verteilerstrukturen sind aus der Drucktechnik bekannt, um z.B. Druckfarbe mit einer homogenen Dicke auf eine Druckwalze aufzubringen. Eine Anordnung aus dem Patent US 5,441,204 benutzt eine mehrfache Aufspaltung des Flüssigkeitsstroms, um eine gleichmäßige Verteilung an einem linienförmigen Ausgang zu erreichen. Bei diesem Prinzip ist eine Aufteilung des Eingangsstromes erreichbar, bei der jeder Ausgang den gleichen Volumenstrom aufweist, unabhängig von den fluidischen Eigenschaften der verteilten Flüssigkeit. Die Abgabe von Tropfen ist durch ein elektrostatisches Prinzip realisiert, indem die kontinuierlich geförderte Flüssigkeit elektrostatisch aufgeladen und durch ein elektrisches Feld von der Oberfläche abgelöst wird. Einsetzbar ist ein derartiger Verteiler nur innerhalb von Anordnungen mit definierten elektrischen Feldern, was in der Praxis nicht immer möglich ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Mehrkanal-Tropfengenerator zu schaffen, der

EP 1 036 594 A2

geeignet ist, auch ohne statisches Aufladen Flüssigkeiten über mehrere Auslässe in gleicher Menge in einem Volumenbereich von ca. 0,5-10µl abzugeben.

5 Diese Aufgabe wird im wesentlichen dadurch gelöst, daß der Mehrkanal-Tropfengenerator prinzipiell so aufgebaut und betrieben wird, daß die Abgabe einerseits kontaktfrei und andererseits über Auslässe erfolgt, die entscheidend für die Genauigkeit der Volumenabgabe nach jeder Abgabe vollständig entleert werden.

10 Die Erfindung soll nachstehend anhand eines Ausführungsbeispiels unter zu Hilfenahme von Zeichnungen näher erläutert werden. In den Zeichnungen zeigen

- Fig. 1 einen schematischen Aufbau eines Mehrkanal-Tropfengenerators,
Fig. 2 zwei Ansichten des Aufbaus eines Verteilers mit Auslässen in Schnittdarstellung,
Fig. 3 ein detailliertes elektrisches Ersatzschaltbild eines Mehrkanal-Tropfengenerators,
15 Fig. 4 ein vereinfachtes elektrisches Ersatzschaltbild eines Mehrkanal-Tropfengenerators
Fig. 5 eine grafische Darstellung des Verlaufes des Volumenstromes, abgegeben von der Dosiereinrichtung und den Auslässen.

20 Der erfindungsgemäße Mehrkanal-Tropfengenerator besteht aus den in Fig. 1 schematisch dargestellten Komponenten:

- 25 einer Dosiereinrichtung 1, die ein genau einstellbares Volumen einer Flüssigkeit fördert,
einer Verbindung 2 definierter Elastizität, die die Dosiereinrichtung mit einem Verteiler koppelt,
30 einem Verteiler 4, der die zugeführte Menge Flüssigkeit gleichmäßig auf mehrere Ausgänge aufteilt,
Auslässe 4, die an den Ausgängen des Verteilers angebracht sind und aufgrund ihrer Gestaltung kleinste Tröpfchen abgeben können.

40 Die Dosiereinrichtung 1 besteht aus einem Vorratsgefäß 5 und einem Dosierer 6, der die Flüssigkeit vom Vorratsgefäß 5 über die Verbindung 2 in einen Verteiler 3 an dessen Ausgängen Auslässe 4 angeordnet sind, die eine Abgabe der Tröpfchen ermöglichen, befördert. Die Flüssigkeitsmenge muß genau einstellbar und mit hoher Wiederholgenauigkeit gefördert werden. Magnetventile in Verbindung mit einem Druckgefäß oder Taumelkolbenpumpen sind vorteilhaft einsetzbar. Die starke Pulsation der Dosiereinrichtungen 1 erzeugt einen Druckimpuls, der über die Verbindung 2 zum Verteiler 3 und auf die Auslässe 4 übertragen wird und die dort die Abgabe kleiner Tropfen ermöglicht.

45 Die Verbindung ist ein vorzugsweise schlauchartiges Bauteil definierter Elastizität um die Flankensteilheit der Druckimpulse zu verringern.

50 Der Verteiler 3 ist ein planares Kanalsystem aus kaskadierten T-Stücken mit einem Eingang 12 und mehreren Ausgängen 13, wie in Fig. 1 und 2 dargestellt, das beispielsweise in Plattenmaterial eingearbeitet sein kann. Eine derartige Struktur gewährleistet bei minimalen Totvolumen eine exakt gleichmäßige Verteilung der durchströmenden Flüssigkeit auf die Ausgänge, unabhängig von deren fluidischen Eigenschaften. Weiterhin bewirkt der Verteiler 3 eine gleichmäßige Aufteilung der Druckimpulse vom Eingang auf die Ausgänge. Aufgrund des

EP 1 036 594 A2

im Vergleich zu den Auslässen 4 großen Querschnitts der Kanäle des Kanalsystems hat der Verteiler 3 nur einen vernachlässigbaren Anteil an den dynamischen Eigenschaften des Mehrkanal-Tropfengenerators.

- 5 An den Ausgängen sind Auslässe 4 angeordnet, die eine Querschnittsverengung darstellen und somit den größten fluidischen Widerstand im Mehrkanal-Tropfengenerator bilden. Damit die Auslässe 4 einen gleich großen fluidischen Widerstand bilden, müssen sie eine hohe Fertigungsgenauigkeit aufweisen, die zum Beispiel bei Präzisionsrohren erfüllt sind.
- 10 Fertigungstoleranzen innerhalb des Kanalsystems werden dadurch ausgeglichen. Darüber hinaus besitzt die Flüssigkeitssäule innerhalb der Auslässe 4 die größte Trägheit im Gesamtsystem und hat daher wesentlichen Einfluß auf dessen dynamisches Verhalten. Für das Verständnis des Mehrkanal-Tropfengenerators ist insbesondere für die Abgabe kleinster Tropfen über die Betrachtung der statischen Parameter eine dynamische Betrachtung notwendig, die anhand eines elektrischen Ersatzschaltbildes erfolgen soll. Aus Fig. 1 leitet sich das detaillierte elektrische Ersatzschaltbild ab (Fig. 2), das sich auf das vereinfachte elektrische Ersatzschaltbild (Fig. 3) reduzieren läßt. Dieses stellt im wesentlichen einen
- 15 Reihenschwingkreis mit Stromanregung dar, der mit den Differentialgleichungen aus der Elektrotechnik beschrieben werden kann. Die Dosiereinrichtung 1 wird durch die Stromquelle 7 mit Schalter 8 wiedergegeben, die elastische Verbindung durch die Kapazität 9. Der Verteiler wird vernachlässigt. Die Auslässe sind als Widerstände 10 und Trägheiten 11 dargestellt.
- 20 Bei quasistatischer Betrachtung des Mehrkanal-Tropfengenerators würde sich bei langsamer Zugabe von Flüssigkeit durch die Dosiereinrichtung 1 an den Auslässen 4 Tropfen bilden, die abreißen, wenn das Gewicht des Tropfens dessen Oberflächenspannkraft überschreitet. Danach bleibt an den Auslässen 4 ein sogenannter Meniskus zurück, der zu Ungenauigkeiten
- 25 führt. Derart erzeugte Tropfen haben bei Wasser ein Volumen von ca. 10-20 μ l und entsprechen somit nicht der Aufgabenstellung.
- 30 Es gehört daher zu den erfindungswesentlichen Merkmalen, daß die Dosiereinrichtung 1 das abzugebende Volumen mit einer hohen Beförderungsgeschwindigkeit über die Verbindung 2 und den Verteiler 3 zu den Auslässen 4 befördert. Dort bilden sich Flüssigkeitsstrahlen mit dem Durchmesser der Auslässe 4. Die Trägheit verhindert eine Tropfenbildung. Wird der Flüssigkeitsstrom abrupt unterbrochen, reißt der Strahl aufgrund der hohen kinetischen Energie ab, bevor ein Tropfen entsteht. Es bleibt jedoch auch hier eine unbestimmte Menge Flüssigkeit
- 35 an den Auslässen 4 zurück und bildet einen Meniskus. Um das Ergebnis des folgenden Abgabezyklus nicht zu verfälschen, muß dieser Flüssigkeitsrest entfernt werden. Dies könnte durch einen inversen Betrieb der Dosiereinrichtung 1 erfolgen, was aufgrund der hohen Geschwindigkeiten aber zu einem stark erhöhtem technischen Aufwand führen würde. Diese
- 40 Aufgabe erfüllt im erfindungsgemäßen Mehrkanal-Tropfengenerator die als elastisches Element ausgeführte Verbindung 2, die in der Lage ist, diese Funktion zu übernehmen. Zu Beginn eines Abgabezyklusses nimmt die Verbindung 2, indem sich ihr Querschnitt ausdehnt, einen Teil des geförderten Volumens auf und gibt es im weiteren Verlauf teilweise wieder ab. Wird der Volumenstrom unterbrochen, bewirkt die Trägheit der Flüssigkeitssäulen in den Auslässen 4
- 45 für ein kurzzeitigen Fortbestand des Volumenstromes. Das strömende Volumen wird von der Elastizität der Verbindung 2 geliefert, wobei ein Unterdruck entsteht. Kommen die Flüssigkeitssäulen zum Stillstand, bewirkt dieser Unterdruck ein Zurücksaugen der Flüssigkeitsreste aus den Auslässen 4.
- 50 Der chronologische Ablauf eines Dosierzyklus (dargestellt in Fig. 5, wobei V_D den von der

EP 1 036 594 A2

Dosiereinrichtung 1 erzeugten Volumenstrom und V_A den an den Auslässen bewirkten Volumenstrom darstellt) stellt sich, unter der Voraussetzung der ausgeglichenen Druckverhältnisse vorher, wie folgt dar:

- 5 Zum Zeitpunkt $t=0$ beginnt die Dosiereinrichtung 1 einen Volumenstrom zu fördern. Dieser kann aufgrund der Trägheiten in den Auslässen 4 zunächst nicht abfließen und bewirkt somit eine Druckerhöhung, die zu einer Volumenexpansion der elastischen Verbindung 2 führt. Die Flüssigkeitssäulen in den Auslässen 4 werden beschleunigt, und es bilden sich darin 10 Volumenströme aus. Der Druck in der Verbindung 2 sinkt bis auf ein Niveau ab, bestimmt vom fluidischen Widerstand und dem Durchfluß, wobei ein Teil des gespeicherten Volumens abgegeben wird. Dies entspricht dem quasistatischen Zustand.
- 15 Bei Unterbrechung des zugeführten Volumenstroms zum Zeitpunkt $t=1$ bewirken die Trägheiten zunächst ein Fortbestehen der Strömung, gespeist aus dem Vorrat des in der Verbindung 2 gespeicherten Volumens, bis dort eine Volumenkontraktion verbunden mit einem Unterdruck entsteht, der die Strömung bremst. Dieser Unterdruck bleibt in der Verbindung 2 bestehen, wenn die Strömung zum Stillstand kommt. Dadurch kehrt sich die Richtung der Strömung um und die 20 Flüssigkeit wird von den Auslässen 4 in den Verteiler zurückgesaugt. Der Flüssigkeitsrest an den Auslässen wird somit entfernt.
- 25 Dieses Verhalten des Volumenstromes an den Auslässen V_A ist von der Abstimmung des fluidischen Schwingkreises abhängig.

Patentansprüche

- 30 1. Mehrkanal-Tropfengenerator mit einer Dosiereinrichtung (1), einem Verteiler (3), der einen Eingang (12) und mehrere Ausgänge (13) aufweist, sowie einer elastischen Verbindung (2), über die die Dosiereinrichtung (1) mit dem Eingang (12), verbunden ist, dadurch gekennzeichnet,
- 35 daß der Eingang (12) mit den Ausgängen (13) über ein planares Kanalsystem aus kaskadierenden T-Stücken verbunden ist, wodurch eine homogene Druckaufteilung bewirkt wird,
- 40 daß an den Ausgängen (13) rohrförmige Auslässe (4) vorhanden sind, deren Querschnitt kleiner ist als der Querschnitt der Kanäle im Verteiler (3) und deren Länge und Querschnitt mit der Elastizität, der Länge und dem Querschnitt der elastischen Verbindung (2) und der Beförderungsgeschwindigkeit der Dosiereinrichtung (1) abgestimmt sind, sodaß der Mehrkanal-Tropfengenerator ein dynamisches Verhalten aufweist, was zu einer kontaktfreien Flüssigkeitsabgabe und einer anschließend 45 vollständigen Entleerung der Auslässe (4) führt.

50

55

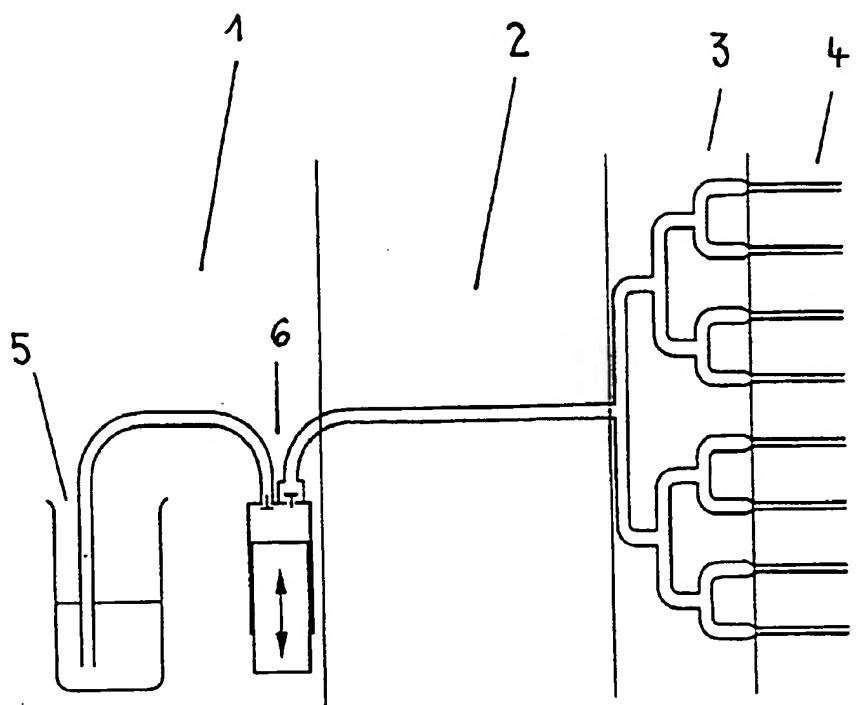


Fig. 1

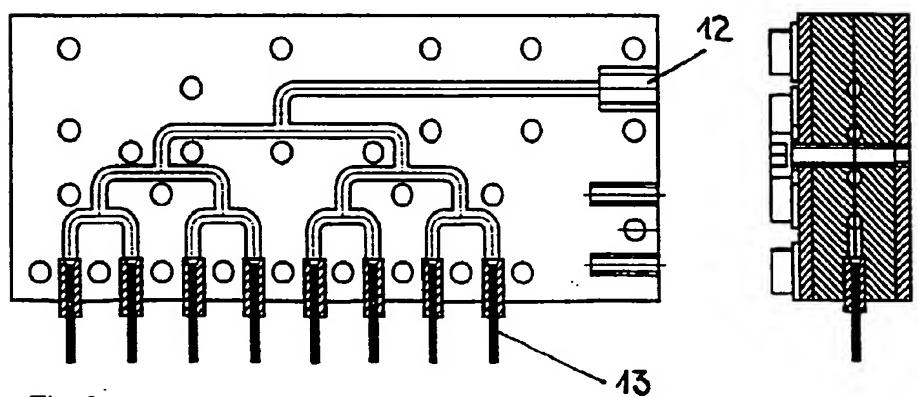


Fig. 2

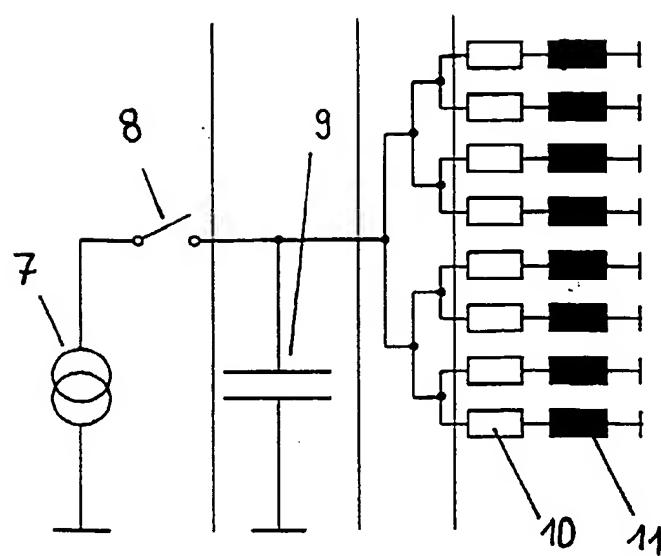


Fig. 3

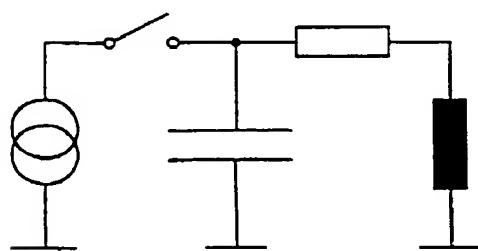


Fig. 4

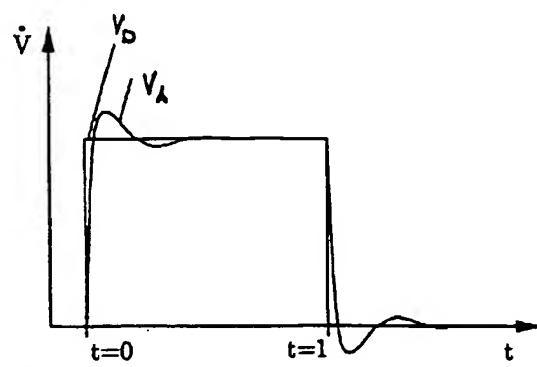


Fig. 5



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 1 036 594 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
24.01.2001 Patentblatt 2001/04

(51) Int. B01L 3/02, B01L 11/00
Cl. 7:

(43) Veröffentlichungstag A2:
20.09.2000 Patentblatt 2000/38

(21) Anmeldenummer: 00104462.7

(22) Anmelddatum: 07.03.2000

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT
LI LU MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 08.03.1999 DE 19911456

(71) Anmelder: CyBio Instruments GmbH
07745 Jena (DE)

(72) Erfinder:
, Moore, Thomas
07751 Jena-Drackendorf (DE)
, Pobering, Sebastian
07745 Jena (DE)

(54) Mehrkanal-Tropfengenerator

(57) Mehrkanal-Tropfengenerator zur Abgabe mehrerer gleich großer Flüssigkeitsvolumina im Bereich von 0,5 - 1 µl mit einer Dosiereinrichtung 1, einer elastischen Verbindung 2, einem Verteiler 3 und mehreren Auslässen 4, über welche die Flüssigkeitsvolumina kontaktfrei abgegeben werden und die nach Abgabe vollständig entleert werden, wodurch reproduzierbar stets die gleichen Volumina abgegeben werden.

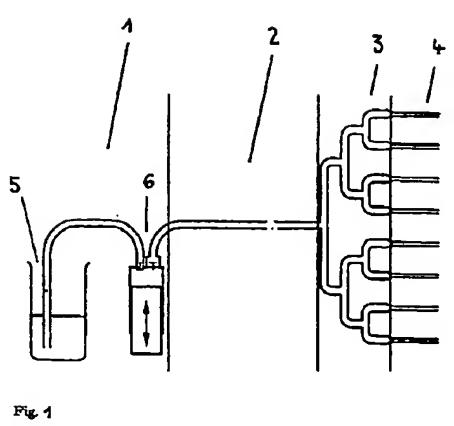


Fig. 1

A 3
5 9 4
5 9 6
0 3 6
1 0
E P

EP 1 036 594 A3



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI.7)
D,A	US 5 334 352 A (JOHNSON EDGAR G) 2. August 1994 (1994-08-02) * das ganze Dokument * ---	1	B01L3/02 B01L11/00
D,A	EP 0 180 591 A (PROLIC AG) 14. Mai 1986 (1986-05-14) * das ganze Dokument * ---	1	
D,A	US 5 441 204 A (TAPPEL DANIEL R ET AL) 15. August 1995 (1995-08-15) * das ganze Dokument * ---	1	
A	US 4 730 197 A (RAMAN GOPALAN ET AL) 8. März 1988 (1988-03-08) * Zusammenfassung; Abbildungen 1-4 * * Spalte 7, Zeile 1 - Spalte 9, Zeile 28 * ---	1	
A	US 4 314 259 A (CAIRNS WALTER J ET AL) 2. Februar 1982 (1982-02-02) * Zusammenfassung; Abbildungen 14-20 * * Spalte 8, Zeile 1 - Spalte 9, Zeile 14 * ---	1	
A	US 3 508 878 A (GUNDERS EFRON) 28. April 1970 (1970-04-28) * Zusammenfassung; Abbildung 5 * * Spalte 3, Zeile 25 - Spalte 3, Zeile 37 * ---	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.CI.7) B01L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechercheort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	6. Dezember 2000	Runser, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patendokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EP 1 036 594 A3

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 00 10 4462

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

06-12-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5334352	A	02-08-1994		EP 0589632 A		30-03-1994
				JP 6219500 A		09-08-1994
EP 0180591	A	14-05-1986		AT 379455 A		10-01-1986
				AT 119684 A		15-05-1985
				AT 40309 T		15-02-1989
				DE 3567821 D		02-03-1989
				WO 8504599 A		24-10-1985
				JP 61501868 T		28-08-1986
				US 4779769 A		25-10-1988
US 5441204	A	15-08-1995		KEINE		
US 4730197	A	08-03-1988		US 4680595 A		14-07-1987
				CA 1267563 A		10-04-1990
				GB 2182611 A, B		20-05-1987
				JP 62111758 A		22-05-1987
US 4314259	A	02-02-1982		KEINE		
US 3508878	A	28-04-1970		IL 24894 A		27-08-1969